

DHC Continus jest opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym do leczenia bólu przewlekłego, umiarkowanego i silnego.

Celem badania była ocena DHC Continus pod względem skuteczności działania w leczeniu bólu przewlekłego nowotworowego i nienowotworowego oraz ocena objawów ubocznych.

W badaniu wzięło udział 91 pacjentów z natężeniem bólu ocenianym na ponad 4 w skali VAS podczas dotychczasowego leczenia. Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy: leczonych wcześniej nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi oraz grupę, u której oprócz leków nieopiodowych stosowano słabe opioidy. Ocenę bólu w skali VAS przeprowadzano co 7 dni przez 4 tyg. badania. Wynik badania wskazuje, że DHC Continus jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwbólowym w leczeniu zarówno bólu przewlekłego pochodzenia nowotworowego, jak i nienowotworowego. Najczęściej występującymi objawami ubocznymi były zaparcia. Pozostałe objawy miały nieznaczne nasilenie i były przemijające.

Ogólna ocena leczenia dokonana przez zarówno pacjenta, jak i lekarza była bardzo dobra i dobra, szczególnie dotyczyło to chorych z bólem nowotworowym.

Słowa kluczowe: dihydrokodeina, DHC Continus tabletki, ból przewlekły nowotworowy i nienowotworowy.

Kliniczna ocena działania DHC Continus u chorych z bólem przewlekłym

Clinical trial of DHC Continus tablets in the treatment of chronic pain

Jan Dobrogowski¹, Maciej Hilgier²

¹Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii Collegium Medicum UJ w Krakowie; ²Oddział Badania Bólu i Terapii Paliatywnej, Zakład Anestezjologii, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

WSTĘP

Dihydrokodeina (DHC) jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, stosowanym do zwalczania bólów o średnim i silnym natężeniu. Jest pochodną kodeiny, powstaje poprzez uwodrojenie podwójnego wiązania w głównym łańcuchu cząsteczki kodeiny. Ta różnica w budowie cząsteczki powoduje, że siła działania przeciwbólowego dihydrokodeiny jest znacznie większa niż kodeiny, chociaż część źródeł podaje podobną siłę działania, jak kodeiny [1, 2]. Dihydrokodeina została zsyntetyzowana w 1911 r., jej działanie przeciwkaszlowe opisano 2 lata później i przez wiele lat była stosowana jedynie jako lek przeciwkaszlowy [3, 4]. Podobnie jak w przypadku kodeiny, przeciwkaszlowe działanie dihydrokodeiny występuje już przy stosowaniu niskich dawek 10–30 mg [5].

Mimo że działanie przeciwbólowe dihydrokodeiny zostało opisane w 1926 r., dopiero w 1957 r. została wprowadzona na rynek w Wielkiej Brytanii jako lek przeciwbólowy [6]. Działanie przeciwbólowe dihydrokodeiny pojawia się przy stosowaniu takich samych dawek, jak kodeiny 30–60 mg, jednak działanie to jest 2 razy silniejsze niż kodeiny [6–9].

Od 1989 r. lek jest dostępny w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, do stosowania co 12 godz. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po ok. 3 godz., a średni okres półtrwania wynosi 3,3 do 4,5 godz. Metabolizm dihydrokodeiny jest podobny do kodeiny, w wyniku demetylacji powstaje dihydromorfina, która jest uwalniana dopiero po połączeniu z kwasem glukuronowym [5, 6].

Działania niepożądane są podobne, jak w przypadku stosowania innych opioidów.

Dihydrokodeina o kontrolowanym uwalnianiu jako czysty agonista receptora opioidowego spełnia wymagania standardowego leku II stopnia drabiny analgetycznej WHO.

CEL PRACY

- Ocena skuteczności analgetycznej DHC Continus u pacjentów z bólem przewlekłym, zarówno nowotworowym, jak i nienowotworowym.
- Ocena działań niepożądanych DHC Continus.

METODYKA

Badanie miało charakter pilotażowy: przeprowadzono je metodą próby otwartej, u chorych z bólem o umiarkowanym lub silnym stopniu natężenia, spełniających warunki

DHC Continus is an opioid analgesic for treatment of moderate to severe chronic pain.

The purpose of this study was evaluation of DHC Continus analgesic efficacy in the treatment of chronic malignant and non-malignant pain and side effects. The 91 patients participating in the study had pain intensity exceeding 4 in VAS scale during primary treatment. Patients were divided into two groups treated with only non opioid analgesics and treated with non opioid and weak opioid analgesics.

Pain intensity in VAS scale was recorded every 7 days for a period of 4 weeks. The results suggest that DHC Continus is an effective and safe analgesic for both malignant and non-malignant pain. The most frequent side effect was constipation, other symptoms were rare and transitory.

The total of 9 patients withdrew from the study due to non-tolerated side effects.

General assessment of the treatment done by both the patient and the doctor was very good and good, specially it regarded the cancer pain patients.

Key words: dihydrocodeine, DHC Continus Tablets, chronic malignant and non malignant pain.

włączenia do badania. Chorych podzielono na 2 grupy: leczonych wcześniej NLPZ i/lub paracetamolem – nieopioidowe analgetyki – drugą grupę stanowili chorzy, u których oprócz nieopioidowych analgetyków stosowano wcześniej kodeinę lub tramadol. Badanie przeprowadzono zgodnie z *Deklaracją Helsińską* i jej późniejszymi poprawkami, a przed rozpoczęciem badania wszyscy pacjenci wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Do badania włączono chorych w wieku powyżej 18 lat, z przewlekłym bólem nowotworowym oraz nienowotworowym, o natężeniu w skali wzrokowo-analogowej (VAS) powyżej 40 mm, pomimo stosowanego dotychczas leczenia farmakologicznego. Z badania wykluczono: kobiety w ciąży i matki karmiące, osoby nadużywające alkoholu i leków, osoby ze schorzeniami psychicznymi, osoby z cechami uszkodzenia wątroby i nerek, osoby uczestniczące w innym programie. W przypadku chorych na nowotwór wykluczeniem z badania było też stosowanie innej terapii przeciwnowotworowej lub paliatywnej, mogącej wpłynąć na odczuwanie bólu. Za kryteria wykluczenia z badania w czasie jego trwania przyjęto wystąpienie wszystkich objawów niepożądanych, nieakceptowanych przez chorego, brak jego zgody na dalsze uczestniczenie w programie oraz niestosowanie się chorego do protokołu badania.

Badanie przeprowadzono w 8 ośrodkach leczenia bólu przewlekłego w Gdańsku, Katowicach, Krakowie, Tychach, Warszawie (2) i Wrocławiu (2).

Podczas pierwszej wizyty pacjentów badano i oceniano początkowe parametry. Odnotowywano główną przyczynę bólu, patomechanizm, choroby towarzyszące oraz stosowane leczenie. Chorym przedstawiano cel badań, korzyści i ewentualne grożące skutki uboczne, a następnie uzyskiwano świadomą zgodę na piśmie. Odnotowywano równoległe stosowanie innych leków.

Pacjenci obydwu grup, zgodnie z kryteriami włączenia do badania, zgłaszali silny ból. Nieskuteczne

dotychczasowe leczenie nie było modyfikowane, lecz do leczenia wprowadzano DHC Continus.

Chorzy przyjmujący paracetamol i niesteroidowy lek przeciwzapalny mogli kontynuować to leczenie w dotychczasowych dawkach. Z chwilą rozpoczęcia leczenia DHC polecono zaprzestanie podawania stosowanego dotychczas tramadolu lub kodeiny. Badanie rozpoczynano od dwóch dawek podzielonych DHC 2 razy po 60 mg. Chorych proszono o zgłaszanie wszystkich objawów niepożądanych, występujących w trakcie badania. W razie wystąpienia objawów niepokojących chory mógł się skomunikować z lekarzem prowadzącym badanie przez 24 godz. (tel. komórkowy).

Badanie trwało 28 dni i w czasie 4 kolejnych tygodniowych wizyt oceniano wyniki stosowanego leczenia.

Metody oceny wyników badania

Stopień natężenia bólu oceniano przy pomocy 100 mm skali wzrokowo-analogowej (VAS), przy użyciu specjalnej linijki, z zaznaczonym początkiem określanym dla chorego jako miejsce odpowiadające brakowi bólu (0) oraz końcem określanym jako najsilniejszy do wyobrażenia sobie ból (10). Stopień natężenia bólu oceniano równoległe również przy pomocy 4-stopniowej słownej skali oceny bólu (brak bólu, nieznaczny ból, ból silny i bardzo silny).

Stopień ulgi w dolegliwościach oceniano pośrednio, poprzez porównania wartości wyjściowej stopnia natężenia bólu oraz podczas kolejnych wizyt i na końcu badania oraz w 4-stopniowej słownej skali oceny ulgi w dolegliwościach (całkowita, znaczna, częściowa i brak ulgi). Oceniono również średnie wartości sumy stopnia ulgi (SSU) w dolegliwościach po zakończeniu badania mierzone w odstępach tygodniowych (kolejne wizyty), poczynając od wyjściowego poziomu bólu (VAS 0) do różnicy po kolejnym tygodniu leczenia (VAS 1, 2, 3, 4).

Tab. 1. Dane demograficzne chorych wg podziału na przyczynę bólu

	Wiek	Średni wiek	Płeć	Masa ciała	Średnia masa ciała	Wzrost	Średni wzrost
pacjenci z bólem nowotworowym (24)	20–76	58,9	K – 12 M – 12	48–75 52–80	67,4 71,6	154–178 167–184	165,4 174,2
pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym (67)	32–79	64,2	K – 34 M – 33	52–78 63–100	68,6 73,3	160–171 164–179	166,9 172,5

$$SSU = (VAS\ 0 - VAS\ 1) + (VAS\ 0 - VAS\ 2) + (VAS\ 0 - VAS\ 3) + (VAS\ 0 - VAS\ 4)$$

Podczas kolejnych wizyt dokonywano ogólnej oceny stosowanego leczenia przez pacjenta prosząc, aby określił to w skali 4-stopniowej (bardzo dobra, dobra, zadowalająca i niezadowalająca). Takiej samej oceny dokonywał również lekarz na podstawie relacji chorego i dodatkowej oceny dotyczącej zachowań bólowych, stopnia aktywności i możliwości kontroli potencjalnych działań niepożądanych.

Prowadzący badanie odnotowywali każde działanie niepożądane, które wystąpiło podczas trwania badania, które zostało wymienione przez chorego albo po zadaniu pytań otwartych. W przypadku każdego działania niepożądanego charakteryzowano moment wystąpienia, czas trwania, stopień ciężkości (łagodny, umiarkowany, poważny), prawdopodobny związek ze stosowanym leczeniem, podjęte decyzje dotyczące korekty leczenia lub jego przerwania oraz zastosowanie leczenia objawów niepożądanych i jego wyniki.

Podczas ostatniej wizyty dokonywano również ostatecznej ogólnej oceny leku przez pacjenta i lekarza pod względem zarówno skuteczności, jak i tolerancji (bardzo dobra, dobra, zadowalająca, niezadowalająca).

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 91 chorych, 24 z bólem nowotworowym i 67 z bólem przewlekłym, nienowotworowym, najczęściej spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów. Dane demograficzne dotyczące pacjentów przedstawione zostały w tab. 1.

Niezależnie od przyczyny bólu chorych podzielono na 2 grupy, w zależności od stosowanego poprzednio leczenia przeciwbólowego. Była to grupa I – otrzymująca poprzednio tylko nieopiodowe leki przeciwbólowe oraz grupa II, w której pacjenci brali poprzednio nieopiodowe leki przeciwbólowe i lek z grupy *słabych opioidów* (tramadol, kodeina). Dane demograficzne tych chorych przedstawiono w tab. 2. Dalsza analiza wyników będzie głównie dotyczy-

ła tego podziału. Pacjenci mieli pierwotnie receptorowe pochodzenie bólu, choć u większości charakter bólu miał mieszany mechanizm (tab. 3.).

W grupie I chorych leczonych wcześniej paracetamolem i/lub NLPZ było 48 chorych, natomiast w grupie II leczonych nieopiodowymi analgetykami oraz tramadolem/kodeiną – 43 chorych.

Stopień natężenia bólu oceniany przez chorego w skali VAS

Tab. 2. Dane demograficzne chorych leczonych DHC Continus wg stosowanego leczenia

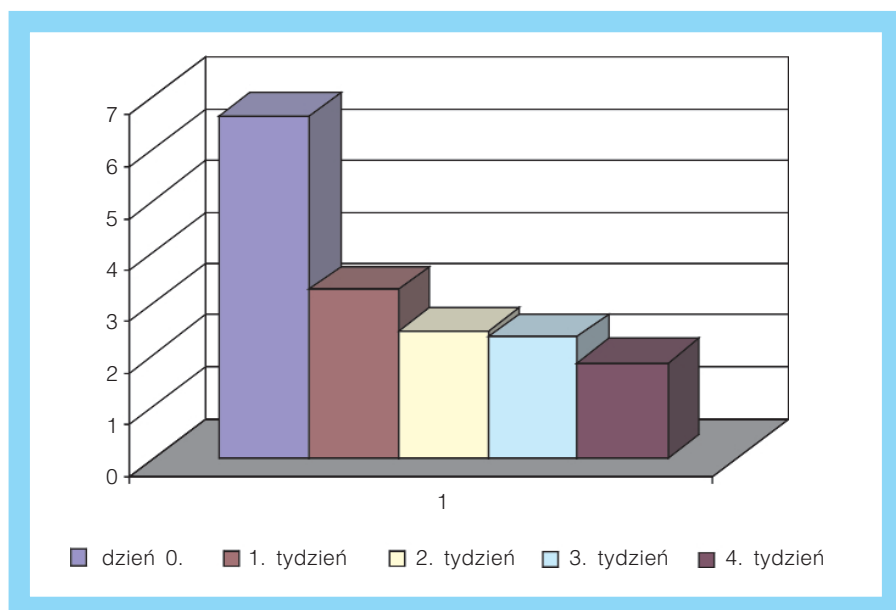
I grupa: 48 chorych leczonych wcześniej paracetamolem i/lub NLPZ 10 chorych na nowotwór;				
II grupa: 43 chorych leczonych nieopiodowymi analgetykami i tramadolem/kodeiną 14 chorych na nowotwór				
	Wiek	Płeć	Masa ciała	Wzrost
Grupa I	28–79 (59)	K-30 M-18	53–110 (74,15)	150–188 (168)
Grupa II	20–79 (58)	K-23 M-20	48–108 (74,74)	160–185 (170)

Tab. 3. Rodzaje bólu u pacjentów w obu grupach

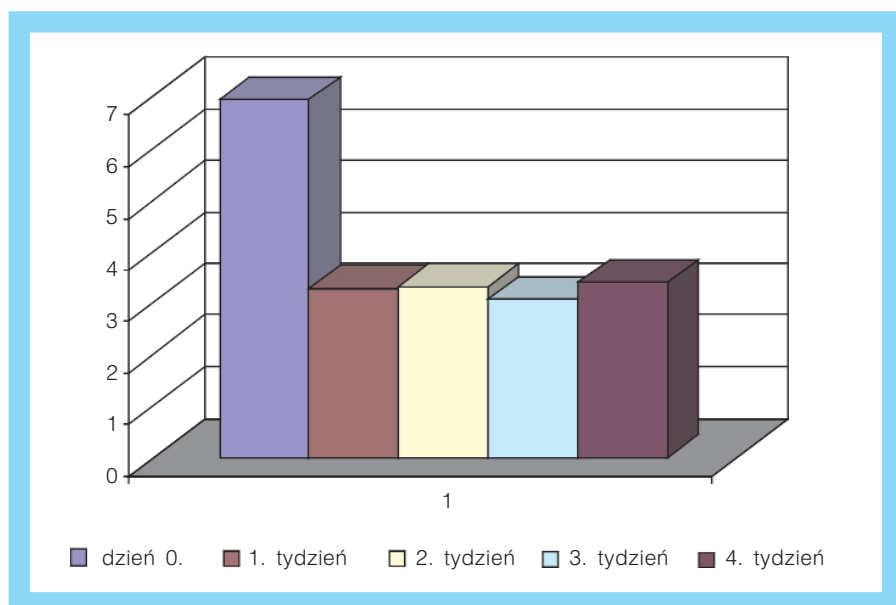
Rodzaj bólu	receptorowy	neuropatyczny	mieszany
Grupa I	24	4	20
Grupa II	16	5	22

Tab. 4. Ogólna ocena leczenia dokonana przez pacjenta i lekarza

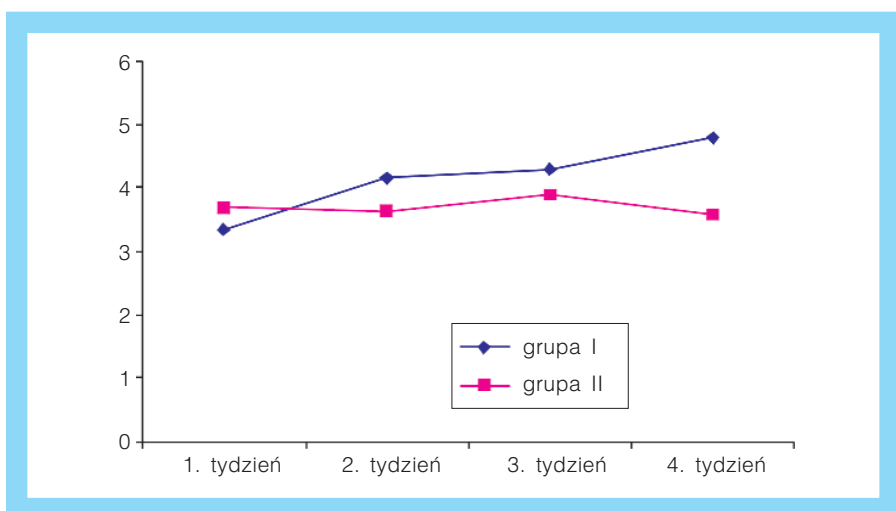
		Bardzo dobra	Dobra	Zadowalająca	Niezadowalająca
ból nowotworowy	ocena pacjenta	7	14	1	2
	ocena lekarza	9	11	2	2
ból nienowotworowy	ocena pacjenta	18	22	15	12
	ocena lekarza	21	20	15	11
analgetyki nieopiodowe + tramadol	ocena pacjenta	12	12	12	7
	ocena lekarza	13	11	12	7
analgetyki nieopiodowe	ocena pacjenta	13	25	5	5
	ocena lekarza	17	20	6	5



Ryc. 1. Poziomy VAS w grupie I w czasie badania



Ryc. 2. Poziomy VAS w grupie II w czasie badania



Ryc. 3. Porównanie stopnia ulgi w dolegliwościach (VAS) u pacjentów w zależności od stosowanego wcześniej leczenia przeciwbólowego

podczas pierwszej wizyty wynosił średnio: w I grupie chorych 6,64 i w grupie II – 6,98. Stopień ulgi w dolegliwościach, mierzony w skali VAS w czasie kolejnych, cotygodniowych wizyt przedstawiono na ryc. 1. i 2., a porównanie wyników obu grup na ryc. 3.

Ponieważ ogólna ocena wyników leczenia, zarówno przez pacjenta, jak i przez lekarza, znacznie różni się w grupach podzielonych ze względu na stosowane leczenie i etiologię bólu (tab. 4.), suma stopnia ulgi (SSU) uzyskana po zakończeniu badania, przedstawiona na ryc. 4. i 5., dotyczy obu tych podziałów.

Objawy niepożądane

Z badania wykluczono 9 chorych (9,9 proc.) z powodu wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Jeden chory po dniu zrezygnował z udziału w badaniu bez podania przyczyny. Badanie ukończyło 81 chorych.

Pozostałe objawy niepożądane miały charakter przejściowy lub łagodny. Jakość i częstość ich występowania przedstawiono w tab. 5.

DYSKUSJA

Uzyskane wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność analgetyczną preparatu DHC w leczeniu bólu przewlekłego, zarówno nowotworowego, jak i nienowotworowego. Dotyczy to zarówno grupy chorych leczonych wcześniej tramadolem, jak i grupy leczonej analgetykami nieopiodowymi. W grupie chorych leczonych wcześniej tramadolem, mimo że stosowane dawki były niewystarczające nie korygowano ich, lecz zastąpiono leczenie preparatem DHC. Stopień natężenia bólu przed rozpoczęciem leczenia mierzony w skali VAS u chorych z bólem nowotworowym i z bólem nienowotworowym wynosił odpowiednio 7,21 i 6,66.

Ból po 4 tyg. leczenia znacznie zmniejszył się i wynosił średnio w obydwu grupach chorych do 4,5 w skali VAS. Efekt leczenia wyrażony w SSU (Suma Stopnia Ulgi – teoretyczny wynik maksymalny to 4 ra-

zy różnica od VAS 10 do 0 = 40) wynosił obu grupach 16 i 18, co oznacza zmniejszenie bólu o prawie połowę. Wyniki były obserwowane w grupach podzielonych ze względu na stosowane leczenie przeciwbólowe. Największą ulgę w dolegliwościach obserwowano po pierwszym tygodniu leczenia, później ból utrzymywał na podobnym, stałym poziomie.

Badanie miało charakter wielośrodkowy, nie we wszystkich ośrodkach zwiększano dawki leku wraz ze zmniejszaniem się ulgi w dolegliwościach. Przez cały czas leczenia utrzymywano dawkę początkową 2 razy 60 mg na dobę, przyjmując założenie, że ulga w dolegliwościach jest nadal zadowalająca.

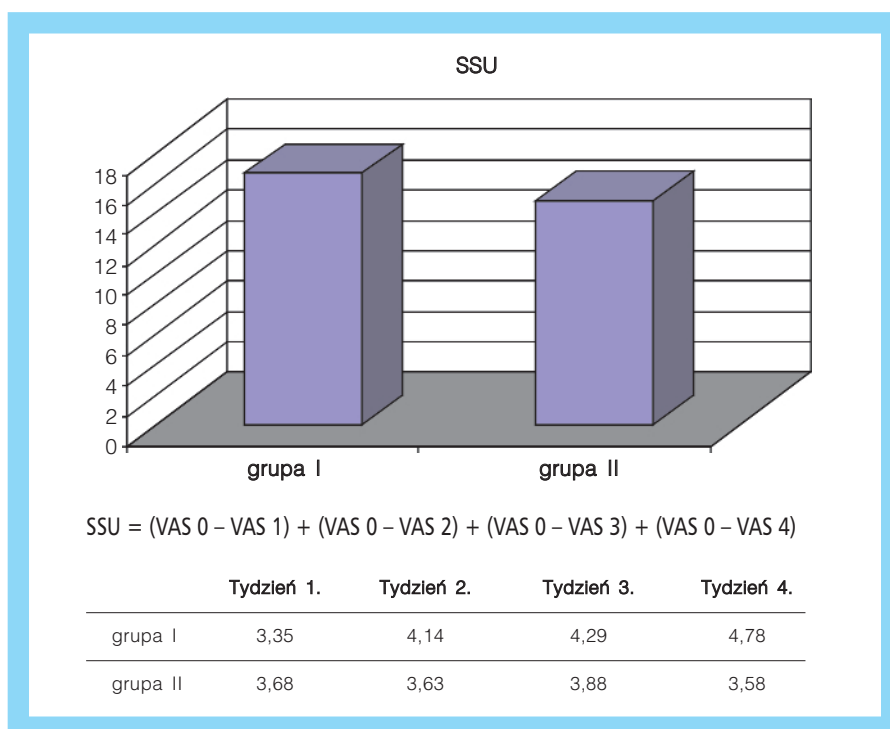
Z objawów ubocznych najczęściej występowały zaparcia – u 34 chorych, co stanowi 37 proc. wszystkich leczonych. Zaparcia stolca, zwykle kojarzone z leczeniem opioidami, mogą również wynikać z obniżenia sprawności fizycznej lub przyjmowania innych leków, np. antycholinergicznych oraz być efektem zmniejszonej podaży płynów. W badanej grupie pacjentów, u których wystąpiły zaparcia, miały one charakter łagodny i ustępowały po zastosowaniu doraźnym leków przeczyszczających i zwiększeniu podaży płynów. Poważne objawy niepożądane, tj. takie, które stanowiły przyczynę odstawienia leku wystąpiły u 9 chorych, głównie z grupy chorych z bólem nienowotworowym, która była liczniejsza (67 pacjentów).

Wyniki ogólnej oceny leczenia, zarówno w ocenie pacjentów, jak i prowadzących leczenie, były różne w zależności od podziału badanych. W analizie ogólnej oceny leczenia wzięto pod uwagę wszystkich 91 chorych, włączając w to chorych wykluczonych z badania ze względu na objawy uboczne, którzy terapię oceniali jako niezadowalającą. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie chorych na nowotwór tylko 2 chorych uznało terapię za niezadowalającą (8,3 proc.), gdy w grupie bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego aż 12 (17,4 proc.). Prawdopodobnie wią-

Tab. 5. Objawy niepożądane

Poważne objawy niepożądane wystąpiły u 9 chorych, co spowodowało wykluczenie ich z dalszych badań. Pozostałe objawy miały charakter przejściowy lub łagodny

	Łagodne	Umiarkowane	Poważne
zaparcia	29	5	
senność		7	
nudności	3		
świąd	4		2
wymioty	1		2
zawroty głowy	3		
zatrzymanie moczu			2
bełkotliwa mowa			1
utrata świadomości			1
pocenie		2	
ból głowy		1	
wzdęcia – bóle brzucha			1

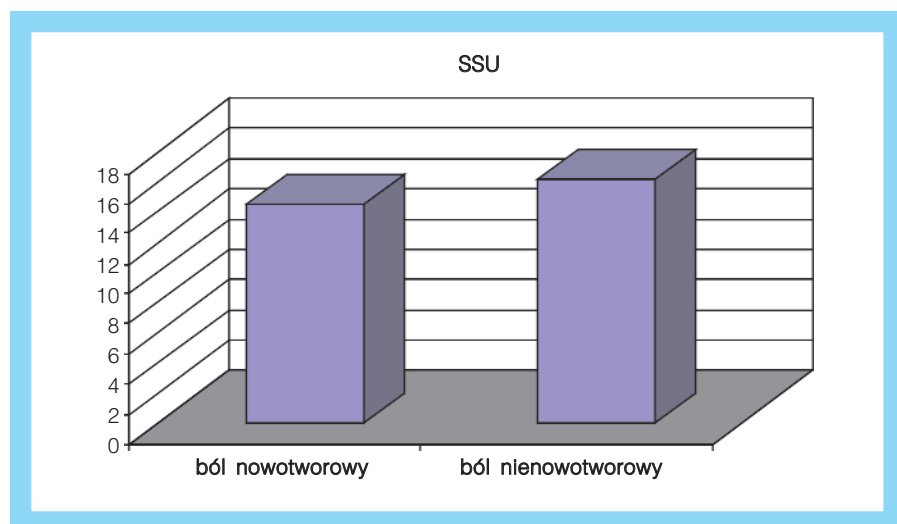


Ryc. 4. Suma stopnia ulgi w dolegliwościach w badanych grupach

że się to z długotrwałym, trwającym latami bólem u tych chorych, problemami emocjonalnymi z tego wynikającymi i dużymi oczekiwaniami związanymi z zastosowaniem nowego leku. Przy podziale pacjentów wg stosowanej terapii przeciwbólowej nie widać znacznych różnic w ocenie skuteczności leczenia.

Badanie miało charakter pilotażowy, a jego wyniki zostaną poszerzone przez trwające badanie oparte na tym samym protokole badawczym.

W podsumowaniu należy podkreślić wysoką skuteczność działania przeciwbólowego preparatu DHC, za-



Ryc. 5. Suma stopnia ulgi w dolegliwościach w grupach wg etiologii

równy u chorych z bólem nowotworowym i nienowotworowym o znacznym stopniu natężenia. Częstość i profil występowania objawów niepożądanych zbliżony jest do innych opioidów.

WNIOSKI

- ▶ DHC Continus wykazał bardzo dobre działanie przeciwbólowe u chorych z bólem przewlekłym (SSU-17 i wyższe).
 - ▶ Badanie nie wykazało wyraźnych różnic w zniesieniu bólu (VAS) w porównywanych grupach.
 - ▶ Ogólna ocena leczenia przez lekarza i pacjenta była bardzo dobra i dobra, zwłaszcza w grupie chorych na nowotwór.
 - ▶ Objawy uboczne, które wykluczyły chorych z badania dotyczyły 9 chorych (9,9 proc.). Objawy te wystąpiły głównie w grupie chorych otrzymujących opioid po raz pierwszy.
5. Beubler E. *Die Pharmacology von Dihydrocodeine*. Therapiewoche Österreich 1992; 7: 34.
 6. Baldwin R, Craig DL, et al. *A study in General Practice to Compare the Efficacy and Safety of DHC Continus Tablets and normal release Dihydrocodeine Tablets in the Control of Moderate to severe Pain*. Napp Clinical Report 1993.
 7. Gostic N, et al. *A comparison of efficacy and adverse effects of controlled release dihydrocodeine in the treatment of pain in osteoarthritis and chronic back pain*. Edinburg Symposium on pain control and medical education. International Congress and Symposium Series 1989; 137: 143.
 8. Jurna I. *Pharmacologie des dihydrocodeins*. In: Chronisher Schmerz-Therapiekonzepte 1989; Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokio-Hongkong.
 9. Wotherspoon HA, Kenny GNC, Mac Ardle CS. *Analgesic efficacy of controlled release dihydrocodeine*. Anaesthesia 1991 (46); 915: 917.

PIŚMIENICTWO

1. Twycross R. *Symptom Management in Advanced Cancer*. In: R. Twycross [Ed]. Radcliffe Medical Press 1997.
2. Twycross R. *Cancer Pain Clinical Pain Management*. In: Sykes N, Fallon MT, Patt RB [Eds]. Arnold, London 2003.
3. Freankel A. *Über hustenstillende Mittel und über ein neues Kodeinpreparat*. Munch Med Wochenensh 1913; 522: 525.
4. Heinroth H. *Über die Wirkung verschiedener Arzneimittelauf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa*. Arch Exp Path Pharmacol 1926 (116); 245: 260.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Maciej Hilgier**
 Oddział Badania Bólu i Terapii Paliatywnej
 Zakład Anestezjologii
 Centrum Onkologii – Instytut
 ul. W.K. Roentgena 5
 02-781 Warszawa